

# Università degli Studi di Pisa

Facoltà di Medicina e Chirurgia

TESI DI LAUREA

EFFETTI DELLA MINDFULNESS BASED STRESS REDUCTION (Riduzione dello Stress basata sulla Mindfulness) SULLA RIDUZIONE DELLO STRESS LAVORO – CORRELATO NEL PERSONALE SANITARIO

Studio prospettico sugli operatori dell'Azienda USL 6 di Livorno

In collaborazione con il Centro EXTREME  
Scuola Superiore S.Anna PISA

Candidata: Romina Cecchi

Relatrice: Dott.ssa Gabriella Giuliano

Laurea Magistrale in Scienze Infermieristiche e Ostetriche

A.A. 2012 - 2013

## INDICE

ABSTRACT	2
INTRODUZIONE:	
LO STRESS	4
- Stress e attività lavorativa	5
- Lo stress quale fattore di rischio per la salute	6
- Stress e patologie mentali	7
- Stress e malattie cardiovascolari	8
LA MINDFULNESS	10
OBIETTIVO DELLO STUDIO	11
MATERIALI E METODI	12
PIANO OPERATIVO	13
- Modalità dettagliata di esecuzione degli esami	14
POSSIBILI RISCHI, INCONVENIENTI E DISAGI	19
VANTAGGI	19
APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI	19
COSTI E RISORSE	19
TRATTAMENTO DATI PERSONALI	19
RISULTATI	
DESCRIZIONE DEL CAMPIONE	21
RISULTATI DEGLI ESAMI EMATOCHIMICI E DEI TEST	
PSICOMETRICI	23
COMMENTI E CONCLUSIONI	24
BIBLIOGRAFIA	30

## ABSTRACT

La relazione tra stress e patologia è stata oggetto, nel corso degli anni, di numerosi studi che hanno riconosciuto il ruolo dello stress in molti disturbi sia fisici che psicologici. Sono ben noti quelli che riguardano il sistema cardiovascolare, come l'ipertensione arteriosa e l'infarto cardiaco. Dall'altra parte, alterazioni della sfera emotiva, come ansia e depressione, sostenute da eventi stressanti, a loro volta aumentano la vulnerabilità dell'individuo allo sviluppo di disturbi cardiovascolari.

Negli ultimi anni, inoltre, sempre più spesso l'esposizione a stress viene attribuita all'ambiente di lavoro. Dati di letteratura riportano come lo stress-lavoro correlato colpisca oggi circa il 22% dei lavoratori dell'Unione Europea ed addirittura il 41% di quelli Italiani.

Evidenze scientifiche crescenti indicano come la pratica della meditazione, in particolar modo la *Mindfulness* (consapevolezza non concettuale), sia in grado di aumentare le capacità dell'individuo di rispondere in modo omeostatico alle sollecitazioni stressogene. La *Mindfulness Based Stress Reduction* (MBSR; Riduzione dello Stress basata sulla Mindfulness), in particolare, si è distinta tra numerose pratiche meditative per la sua efficacia nel ridurre lo stress in tempi relativamente brevi.

A tale proposito, il Centro Extreme della Scuola Superiore S. Anna di Pisa ha organizzato un trial sperimentale tra gli operatori del Ruolo Sanitario (Operatori socio-sanitari, Infermieri, Medici) appartenenti all'Azienda USL 6 di Livorno, allo scopo di misurare e verificare le modificazioni cardiorespiratorie, metaboliche e cerebrali indotte dalla MBSR, per approfondirne la comprensione dei meccanismi fisiopatologici e valutare se la MBSR possa risultare utile in programmi di prevenzione dello stress lavoro correlato.

Complessivamente 98 volontari hanno partecipato allo studio consistente in un ciclo di sessioni meditative e sono stati sottoposti, prima e dopo tale ciclo, ad una serie di misurazioni ematochimiche correlabili al rischio cardiovascolare ed a test

psicometrici valutativi della sfera emotiva.

Degno di nota è il fatto che l'adesione al corso sia stata significativamente più alta nel sesso femminile (86%) e tra i laureati (65%), il che suggerisce come, per apprezzare corsi di tal genere, possa essere necessaria sia una particolare sensibilità che un buon livello culturale.

Sinteticamente, seppure l'analisi dei dati sia ancora incompleta, i risultati preliminari confermano l'esistenza di un'azione protettiva sul sistema cardiovascolare e una azione benefica su quella emotiva. Tuttavia, malgrado l'alta e spontanea adesione al corso, la relativa alta percentuale di drop-out (circa 12%), suggerisce anche come, verosimilmente, sia mancata la consapevolezza dell'impegno che la pratica di MBSR effettivamente richiede, ivi compreso il fatto che, per essere efficace nel lungo termine, debba essere integrata nel proprio stile di vita quotidiano.

# INTRODUZIONE

## LO STRESS

Non è facile fornire una definizione di “stress”, data la natura estremamente soggettiva delle esperienze associate a questo termine. Nel linguaggio comune il concetto di stress è associato ad esperienze e vissuti spiacevoli e/o dolorosi, di solito lo stress viene descritto come “uno stato di tensione emotiva, fisica o mentale” che si manifesta quando una persona percepisce uno squilibrio tra una richiesta e le risorse a sua disposizione.

Il termine è stato introdotto in biologia da W. B. Cannon (4) all’inizio degli anni Cinquanta ma solo successivamente ebbe una definizione univoca grazie a H. Selye (34).

W. B. Cannon propose il principio di omeostasi, secondo cui l’organismo tende a mantenere un equilibrio dinamico tra il suo interno e il mondo esterno. Se l’equilibrio omeostatico viene meno, la reazione dell’organismo è finalizzata a ripristinarlo. È importante notare che secondo Cannon l’equilibrio omeostatico non è solamente fisico, ma anche emotivo.

Secondo H. Selye “lo stress è la risposta non specifica dell'organismo ad ogni richiesta effettuata ad esso”.

La richiesta comprende una gamma molto ampia di stimoli, detti agenti stressanti, mentre la risposta biologica, che è sempre la stessa, è la conseguenza di una reazione difensiva nell'organismo.

Tale reazione difensiva e adattiva, denominata emergenza o anche sindrome generale di adattamento, è caratterizzata da una fase di allarme con modificazioni biochimiche ormonali, da una fase di resistenza in cui l'organismo si organizza funzionalmente in senso difensivo, e da una fase di esaurimento in cui avviene il crollo delle difese e l'incapacità di adattarsi ulteriormente. Il maggiore o minore

successo dei processi adattativi è dato dal bilancio tra le caratteristiche qualitative e quantitative degli eventi che li suscitano e le risorse personali del soggetto coinvolto. Secondo Selye lo stress non può e non deve essere evitato perché costituisce l'essenza stessa della vita e aiuta la persona ad utilizzare al meglio le proprie capacità, quindi, solitamente non è una condizione patologica dell'organismo, lo diventa se si prolunga nel tempo perché supera le capacità di risposta dell'individuo.

### **Stress e attività lavorativa**

Lo stress legato all'attività lavorativa può essere correlato sia a fattori intra-personali, cioè derivati dalle caratteristiche della persona, quali principalmente il carattere dell'individuo, sia a fattori inter-personali, vale a dire derivanti dall'interazione della persona con l'ambiente lavorativo circostante. Stesse situazioni ambientali possono indurre, in soggetti con diverso carattere, reazioni adattative diverse.

Pertanto, la lettura dei sintomi stress lavoro correlati può essere affrontata sia sul piano sintomatologico dell'individuo, sia sulla base di indicatori rilevabili sul piano organizzativo aziendale. Fattori comuni di stress legato all'attività lavorativa comprendono la mancanza di controllo sull'attività svolta, le richieste inadeguate rivolte ai lavoratori e la mancanza di sostegno da parte dei colleghi e della direzione, l'assenza di buoni rapporti interpersonali nonché una conflittualità tra il ruolo svolto sul lavoro e la vita esterna (11).

Indicatori di stress lavoro – correlato sono:

- sul piano aziendale:

- assenteismo, scarso controllo dei tempi di lavorazione, problemi disciplinari, molestie, riduzione della produttività, infortuni, errori e aumento dei costi d'indennizzo o delle spese mediche;

- sul piano individuale:

- reazioni emotive (irritabilità, ansia, disturbi del sonno, depressione, ipocondria, spossatezza, problemi relazionali con la famiglia);
- reazioni cognitive (difficoltà di concentrazione, perdita della memoria, scarsa propensione all'apprendimento di cose nuove, ridotta capacità decisionale);
- reazioni comportamentali (abuso di sostanze stupefacenti, alcool o tabacco, comportamento distruttivo);
- reazioni fisiologiche (problemi alla schiena, indebolimento del sistema immunitario, ulcere peptiche, disturbi cardiaci, ipertensione).

### **Lo stress quale fattore di rischio per la salute:**

Il sistema neurofisiologico dello stress è essenzialmente un sistema di allarme che viene attivato ogni qualvolta si generi una discrepanza tra le aspettative e la realtà. La capacità dell'organismo di vivere e funzionare mantenendo la stabilità attraverso il cambiamento determina una condizione definita come "allostasi". L'allostasi, definita da McEwen (24) come "*il mantenimento della stabilità attraverso il cambiamento*", si applica a quei sistemi fisiologici (Autonomico, Endocrino, Metabolico, Immunitario/Proinfiammatorio) che si adeguano dinamicamente in relazione alle richieste contingenti, contribuendo all'adattamento e al mantenimento dell'omeostasi nel breve termine, e preservando l'organismo dallo sviluppo di patologie nel lungo termine (37).

Stimoli ambientali possono dare origine ad una risposta adattativa che si associa a cambiamenti sistemici e comportamentali con lo scopo di sviluppare la migliore capacità omeostatica dell'individuo, aumentando le sue *chances* di sopravvivenza.

Questi cambiamenti sono prodotti da mediatori chimici, come l'adrenalina, i glucocorticoidi (cortisolo), l'ormone della crescita e dalle citochine (o interleuchine, IL) che agiscono su recettori specifici localizzati in organi differenti.

Nel caso in cui la risposta allostatica perduri nel tempo, come in condizioni di stress cronico, può sfociare nel cosiddetto “carico allostatico” caratterizzato da un’aumentata attività dei mediatori sulle loro cellule target che conduce a fenomeni di desensibilizzazione e danno tissutale (23); (24); (26).

Il “carico allostatico” è il prezzo che il nostro organismo è costretto a pagare per adeguarsi a cambiamenti indesiderati o situazioni vissute, andando a modificare alcuni parametri interni per mantenere inalterate le funzionalità di organi e apparati. I meccanismi allostatici sono protettivi nel breve periodo ma deleteri nel lungo, studiarli permette di quantificare lo stress e le sue conseguenze.

Gli effetti del carico allostatico sono rappresentati da drammatiche conseguenze, come insonnia, disturbi mentali (come ansia e depressione) e varie patologie cardiovascolari e respiratorie.

### **Stress e patologie mentali:**

La scoperta che i recettori per i glucocorticoidi sono abbondantemente espressi nella formazione ippocampale, ha condotto molti ricercatori a focalizzare la loro attenzione proprio sull’ippocampo come regione cerebrale *target* dello stress (7). A questo riguardo è ampiamente descritto in letteratura come lo stress si associ a elevati livelli di glucocorticoidi e di specifiche interleuchine che a loro volta alterano sia la struttura che la funzione ippocampale (26); (18).

Alcuni studi hanno dimostrato che la distruzione del sonno o la sua restrizione può interferire selettivamente con la neurogenesi ippocampale (NG) (32); (28); (12); (29). E’ stato infatti dimostrato che il trattamento con sostanze che bloccano il rilascio di glucocorticoidi, inibiscono l’atrofia dendritica indotta dallo stress (21), indicando quindi come i glucocorticoidi endogeni siano i principali responsabili delle conseguenze cerebrali morfologiche dello stress.

Si potrebbe quindi ipotizzare come la perdita di sonno possa interferire con le funzioni cognitive influenzando alcuni stadi specifici della NG ippocampale a carico del giro dentato.



I meccanismi mediante i quali la distruzione del sonno influenza la NG ippocampale sono ancora parzialmente sconosciuti. È stato proposto che l'effetto inibitorio della privazione di sonno sulla NG possa rappresentare un effetto indiretto legato ad un incremento dei livelli di stress (28), in particolare dei glucocorticoidi (27). Per contro, recentemente alcuni studi in ratti surrenalectomizzati hanno dimostrato che la prolungata perdita di sonno può inibire la NG ippocampale indipendentemente dall'incremento di glucocorticoidi (12); (29).

La riduzione della NG ippocampale a seguito di privazione di sonno potrebbe essere correlata ad un incremento dei livelli plasmatici o centrali di interleuchine pro-infiammatorie. Sia l'interleuchina-6 (IL-6) che il tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) aumentano dopo restrizione di sonno (17); (13). Livelli plasmatici elevati di IL-6 sono di comune riscontro in pazienti con insonnia primaria (2).

Quindi, gli stessi meccanismi di attivazione dell'asse HPA (asse ipotalamo – ipofisi – surrene), del sistema nervoso simpatico e di quello immunitario che contribuiscono alla risposta allostatica possono essere amplificati dall'alterazione del sonno, che in ultima analisi potrebbe rappresentare il fattore cruciale per indurre il passaggio da stato allostatico a carico allostatico.

Recentemente è stato ipotizzato che il meccanismo fisiopatogenetico di alcuni disturbi mentali associati allo stress come la depressione e il disturbo post-traumatico da stress (PTSD) risieda proprio in una perdita di neuroni o in un'alterazione della NG ippocampale (la cosiddetta "neurogenesis hypothesis") (9); (38). Questa ipotesi trova il suo razionale negli effetti negativi sulla NG e sul trofismo dendritico indotti dall'incremento plasmatico dei livelli di cortisolo e delle interleuchine pro-infiammatorie che si ritrovano tipicamente aumentati nella depressione e nel PTSD (25).

### **Stress e malattie cardiovascolari:**

Esistono diffuse evidenze scientifiche sulla relazione tra stress e malattie cardiovascolari.

I meccanismi fisiopatologici alla base di questa relazione sono multipli. Lo stress, in particolare quello acuto, può causare un aumento improvviso del rilascio di catecolamine plasmatiche che agiscono direttamente sulle arterie coronarie determinandovi un'acuta vasocostrizione e quindi un infarto miocardico caratterizzato dal punto di vista istopatologico dalla cosiddetta necrosi a bande del miocardio. Questo quadro, definito cardiomiopatia da stress, è caratterizzato dall'assenza di malattia aterosclerotica dell'albero coronarico e da un incremento marcato delle catecolamine plasmatiche, fenomeni che differenziano questa sindrome da una sindrome coronarica acuta in presenza di malattia aterosclerotica coronarica.

Nello stress cronico, l'incremento delle catecolamine associato all'attivazione continua del sistema infiammatorio è potenziale causa di disfunzione endoteliale che insieme all'incremento della rigidità parietale ed all'ispessimento mio/intimale, quest'ultimi diretta conseguenza della disfunzione endoteliale, determinano un rimodellamento vascolare arterioso, che è un segno precoce di aterosclerosi. Nei soggetti sani affetti da stress cronico questi indici di aterosclerosi preclinica precoce sono stati documentati (36); (39).

Queste evidenze fisiopatologiche che sottolineano una relazione tra stress ed alterazioni del sistema cardiovascolare sono state anche confermate in studi epidemiologici e prospettici i cui risultati hanno evidenziato che lo stress psicosociale aumenta significativamente il rischio cardiovascolare nella popolazione generale e che disordini dell'umore, depressione ansia, sono fattori predisponenti le malattie cardiache quali infarto miocardico.

Considerando nel loro insieme questi dati, è evidente che la combinazione dello stress acuto o cronico insieme ad alterazioni bioumorali ed ormonali, che comprendono il sistema infiammatorio e catecolaminico, insieme ad alterazioni dell'umore possano creare un circolo vizioso predisponente alla vulnerabilità cardiovascolare.

Numerose tecniche di meditazione sono risultate efficaci nel ridurre i livelli di

pressione arteriosa (30), di colesterolo plasmatico (6), e di lipidi perossidati (33). Inoltre, in un singolo studio, la meditazione è risultata efficace nella terapia dell'angina da sforzo stabile, innalzando la soglia ischemica nei confronti del gruppo di controllo (41). Tra le numerose tecniche di meditazione, la *Mindfulness based Stress Reduction* (MBSR; Riduzione dello stress basata sulla consapevolezza), si è, negli ultimi decenni, dimostrata particolarmente efficace nel ridurre tanto lo stress soggettivamente percepito, quanto diversi indicatori biologici dello stress (5); (1). A tale proposito, dati crescenti in letteratura indicano come le tecniche di meditazione siano in grado di aumentare le capacità dell'individuo di rispondere in modo omeostatico alle sollecitazioni stressogene.

Il lavoro in ambiente sanitario, peculiarmente caratterizzato da esposizione a situazioni di sofferenza e a turni che sovvertono i naturali ritmi circadiani, espone a livelli di stress che sono stati precedentemente correlati ad un aumento dei livelli di colesterolo (8) e ad un incremento degli indicatori di stress ossidativo (3).

## **LA MINDFULNESS**

La Mindfulness è un'antica pratica meditativa di origine buddista. In tempi relativamente recenti, le pratiche contemplative orientali hanno avuto una grande diffusione in occidente, grazie soprattutto all'opera di alcuni monaci buddisti, maestri zen e ai molti centri aperti da insegnanti occidentali, formati in oriente, a cominciare dalla fine degli anni 70. La *Mindfulness*, è la consapevolezza che nasce dal prestare attenzione al momento presente, intenzionalmente e senza giudicare. Consapevolezza non è sinonimo di rilassamento e non è nemmeno una filosofia: è un modo di essere che implica lo stare costantemente in relazione con se stessi e con il mondo e l'accettare quello che c'è, sia che si tratti di disagio, di sofferenza, di passione o di piacere. In altre parole: viviamo pensando sempre al passato o al futuro, mentre dovremmo radicarci nel presente, nel "qui e ora", imparando ad accettare noi stessi e a vivere più profondamente le nostre esperienze che sono fatte di sensazioni, di emozioni, di pensieri, di relazioni. La Mindfulness viene

oggi giorno proposta e utilizzata per combattere lo stress, non necessariamente quello legato a malattie fisiche ma anche al vivere quotidiano, ai disagi dell'ambiente di lavoro, alle pressioni sociali. Il primo a sperimentare l'applicazione clinica della Mindfulness è stato nel 1979 Jon Kabat-Zinn (nato il 5 giugno 1944), Professore Emerito di Medicina e direttore fondatore della Stress Reduction Clinic. Jon Kabat-Zinn aveva elaborato, alla "Stress Reduction Clinic" dell'University of Massachussets Medical Center, il protocollo Mindfulness – Based Stress Reduction (MBSR) per la riduzione dello stress, un programma di 8 settimane in gran parte centrato sull'apprendimento della pratica meditativa. In origine il programma MBSR fu sperimentato nell'ambito della medicina comportamentale con persone affette da una vasta gamma di disturbi legati al dolore cronico e allo stress. I risultati soddisfacenti, nel corso degli anni, hanno stimolato una crescente attività di ricerca sulla natura dell'interazione mente-corpo e sui suoi effetti in termini di salute e malattia.

I benefici della Mindfulness sono riconosciuti dalla medicina, la sua pratica è raccomandata da Istituti internazionali d'eccellenza e in alcuni paesi (ad es. in Inghilterra) viene prescritta e insegnata nel SSN (19); (31).

## **OBIETTIVO DELLO STUDIO**

L'obiettivo del presente studio è la valutazione dell'effetto di un ciclo di MBSR sugli indicatori di rischio cardiovascolare e cerebrale nel personale sanitario. Inoltre, la caratterizzazione del profilo ormonale, comportamentale e psicometrico di ogni soggetto, è tesa ad approfondire anche su un piano multidisciplinare, se e come le modificazioni dell'attività cerebrale e cardiorespiratoria abbiano riflessi significativi sui correlati neurobiologici.

## MATERIALI E METODI

In linea con quanto riportato in premessa, il Centro Extreme della Scuola Superiore S. Anna di Pisa ha deciso di avviare un trial sperimentale tra gli operatori del Ruolo Sanitario (Operatori socio-sanitari, infermieri, medici) appartenenti all'Azienda USL 6 di Livorno. Pertanto, è stato organizzato un corso standard di MBSR (20) che prevedeva:

- un primo incontro di 7 ore, volto all'apprendimento delle diverse pratiche di consapevolezza, quali la meditazione seduta, la meditazione camminata e lo yoga consapevole;
- 8 incontri di pratica attiva di meditazione, a cadenza settimanale, di 2he 30 min. ciascuno;

L'obiettivo complessivo del ciclo di incontri era quello di favorire, nei partecipanti, lo sviluppo delle abilità finalizzate a prendere maggiore distanza dallo stress quotidiano, riducendosi di conseguenza il malessere psicofisico stress-correlato.

La partecipazione al corso era volontaria ed aperta a tutti i dipendenti ASL del ruolo sanitario, ma subordinata al pagamento di una quota di iscrizione di 100 euro; 98 soggetti hanno aderito al corso.

Tutti i partecipanti dovevano sottoscrivere un dettagliato Modulo di Consenso Informato, illustrativo de:

- il percorso formativo/informativo che avrebbero intrapreso, il tipo di studio, i rischi potenziali, gli inconvenienti, i possibili disagi e le altre informazioni pertinenti allo studio
- la possibilità di uscita dallo studio per ritiro del Consenso stesso in qualsiasi momento senza però alcuna possibilità di richiesta risarcitoria, ma neanche perdita di benefici In ogni caso, i medici curatori del corso avrebbero continuato a seguirli con la dovuta attenzione assistenziale.
- la possibilità di interruzione dello studio in caso di comparsa di effetti

collaterali inattesi/indesiderati;

- la possibilità di riferirsi ai medici curatori dello studio od agli altri membri del gruppo di ricerca per qualsiasi chiarimento o informazione preliminarmente all'avvio dello studio;

- la rassicurazione di tempestiva comunicazione per ogni eventuale rilievo di dati o risultati a loro sconosciuti o che avrebbero potuto condizionare la partecipazione alla Ricerca.

- la possibilità di venire a conoscenza dei risultati della Ricerca al termine dello studio, ove ne fosse stata fatta richiesta.

Le principali difficoltà che i partecipanti al corso hanno riportato sono state:

- gli orari del corso, in certi casi poco compatibili con quelli di servizio e con le esigenze di vita quotidiana

- la necessità di effettuare pratica a domicilio delle tecniche meditative apprese

- i costi da sostenere

- la necessità di presentarsi nella sede del corso in due ulteriori occasioni per l'effettuazione dei test valutativi (una volta prima dell'inizio e l'altra dopo la fine del corso).

## **PIANO OPERATIVO**

I partecipanti volontari allo studio, dopo aver firmato il consenso informato ed aver acconsentito al trattamento dei dati, secondo la vigente normativa sulla privacy, sono stati sottoposti, prima dell'inizio del ciclo di sessioni meditative e dopo la fine dello stesso, da una equipe del gruppo di ricerca in un'area chiusa appositamente attrezzata, alle seguenti valutazioni:

- Valutazione del rischio cardiovascolare mediante compilazione del questionario VIRIC (10).

- Valutazione dell'aderenza alla dieta mediterranea mediante compilazione di un appropriato questionario (35).

- PA, FC, peso, altezza, circonferenza addominale.
- Registrazione ECG in continuo per 10', per l'analisi spettrale della frequenza cardiaca (HRV, heart rate variability), che consente di ottenere una valutazione quantitativa dell'attività del sistema nervoso autonomo.
- Prelievo ematico per dosaggio di:
  - fattori di rischio cardiovascolare: colesterolo tot, HDL, LDL, trigliceridi, glicemia, emoglobina glicata;
  - marcatori di infiammazione sistemica tumor-necrosis factor alfa (TNF-alfa), proteina C-reattiva ad alta sensibilità (hsPCR), interleukina-6 (IL6);
  - indicatori di stress ossidativo: nitrati, reactive oxygen metabolites (d-ROMS), capacità antiossidante totale;
  - profilo ormonale: catecolamine, cortisolo ormone crescita, 25-idrossicolecalciferolo (25-OHD), insulina.

Sulla base dei valori di insulinemia e glicemia a digiuno è stato infine calcolato l'HOMA-index (Homeostasis Model Assessment) indice che fornisce informazioni sull'insulina resistenza e sulla funzionalità delle beta cellule del pancreas (22). Il test HOMA si basa su un modello matematico, elaborato da Matthews e coll. nel 1985, che mette in rapporto le concentrazioni sieriche di glucosio con l'insulina a digiuno secondo la formula:

$\text{Glucosio (mg/dL)} * \text{Insulina (uUI/mL)} / 405$

L'insulinemia, l'HOMA index e il 25 OHD sono stati dosati, per motivi tecnici, solo in 29 casi su 36.

- Prelievo salivare per la valutazione:
  - del profilo ormonale di stress: Cortisolo, ACTH, alfa-amilasi)
  - dei marker di plasticità cerebrale brain-derived neurotrophic factor (BDNF), nerve-growth factor (NGF).
- Valutazione dello stato di salute del soggetto in esame, domande sulla mansione lavorativa e sugli eventi lavorativi più significativi degli ultimi sei mesi. Verranno

raccolti dati socio-demografici, stile di vita (fumo, alcol, abitudini alimentari, etc.) e anamnesi clinica.

- Valutazione psicologica mediante somministrazione di scale psicometriche; vedi oltre per descrizione dettagliata
- Valutazione del profilo etologico del soggetto mediante l'analisi *off-line* dei comportamenti non verbali con la tecnica dell'*Ethological Coding System for Interviews* (EC SI), vedi oltre per descrizione dettagliata.

Per evitare fattori confondenti, le valutazioni sono state effettuate alla stessa ora e nello stesso giorno settimanale.

### **Modalità dettagliata di esecuzione degli esami:**

#### **- Registrazione dell'elettrocardiogramma (ECG) e flusso del respiro**

Tale registrazione è stata effettuata da sdraiato sul lettino, in condizione di completo rilassamento e a occhi chiusi, per venti minuti. Per questa valutazione sono stati applicati sulla superficie anteriore del torace (sotto le clavicole e al fianco sinistro) tre elettrodi adesivi (3M™ Red Dot™ Repositionable Electrodes), non tossici per la cute e facilmente rimovibili dopo il test; per la registrazione del flusso respiratorio un sensore è stato applicato all'interno di occhialini nasali che sono stati fatti indossare in contemporanea alla registrazione ECG.

#### **- Procedura per misurare la Pressione Arteriosa**

1. La misura di pressione è stata eseguita all'inizio del turno di lavoro DIURNO (mattina o pomeriggio) e ripetuta alla fine del turno dello stesso giorno (non effettuata in caso di turno notturno).
2. La misura è stata eseguita in un ambiente tranquillo senza stimoli (es. TV, telefono) e in assenza di altre persone oltre la persona su cui è stata eseguita la misura della pressione (soggetto) e la persona che ha eseguito la misura (misuratore).
3. Il soggetto non doveva aver assunto the, caffè, sigarette nella mezz'ora



precedente.

4. Il soggetto si è seduto su una sedia comoda, ha appoggiato la schiena allo schienale e il braccio a un bracciolo della sedia o ad un tavolo.

5. Il misuratore ha applicato il bracciale dell'apparecchio della pressione al braccio dx.

6. Da questo momento e fino alla fine della seconda misura né il soggetto né il misuratore hanno potuto parlare, ridere, scherzare, ecc.

7. Il misuratore ha lasciato trascorrere due minuti.

8. Il misuratore ha attivato la prima misura della pressione, al termine della prima misura ha trascritto i valori di pressione e frequenza cardiaca sulla tabella, ma, per non influenzarlo, NON comunicava i risultati al soggetto (che non doveva neppure vedere quello che scriveva il misuratore).

9. Il misuratore ha lasciato trascorrere un altro minuto dalla conclusione della prima misura e ha attivato la seconda misura, al termine di questa ha trascritto i valori di pressione e frequenza cardiaca sulla tabella, a questo punto i due soggetti hanno potuto di nuovo parlare.

10. I valori pressori ottenuti con questa procedura NON sono stati comunicati al soggetto. Essi sono stati valutati dal responsabile della parte cardiologica dello studio che, in caso di necessità, li ha comunicati direttamente ai soggetti interessati.

Di seguito è riportato lo schema del modulo per la rilevazione dei valori pressori pre e post-turno lavorativo.

VALORI PRESSORI			
DATA ____ / ____ / ____	TURNO EFFETTUATO	M <input type="checkbox"/>	P <input type="checkbox"/>
NOME _____		ETA' _____	
SA DI ESSERE IPERTESO SI' <input type="checkbox"/>		NO <input type="checkbox"/>	
FARMACI EVENTUALMENTE ASSUNTI _____			

PRE-TURNO DI LAVORO

	Pressione Max	Pressione Min	Frequenza cardiaca
MISURA 1			
MISURA 2			

POST-TURNO DI LAVORO

	Pressione Max	Pressione Min	Frequenza cardiaca
MISURA 1			
MISURA 2			

#### - System for Interview (ECSEI)

I comportamenti non verbali sono stati analizzati *off-line* mediante la tecnica dell'*Ethological Coding System for Interviews* (ECSEI), forma rivisitata di un etogramma designato per interviste cliniche, e coinvolge la diretta osservazione e analisi di specifici pattern non verbali videoregistrati durante un'intervista di natura sociale. Questo sistema include 37 pattern non verbali, in gran parte espressioni facciali e movimenti della testa, suddivisi in 9 categorie (*eye contact, affiliation, submission, prosocial, flight, assertion, gesture, displacement, relaxation*), che se considerate nella loro totalità, definiscono il profilo etologico del soggetto, variabile in relazione all'ambiente, alle emozioni e agli stati affettivi a cui il soggetto è esposto.

#### - Valutazione del profilo ormonale

I livelli delle neurotrofine (NGF e BDNF), cortisolo e ormone adrenocorticotropo (ACTH) sono stati misurati nella saliva.

La saliva è stata raccolta in provette Salivette (Sarsted, Germania) specifiche per la raccolta di detto campione biologico tramite un tampone di cotone sterile tenuto nel cavo orale per circa 60 secondi e quindi imbibito di saliva. Successivamente le Salivette sono state centrifugate a 2000 giri e a temperatura di 16°C per 13 minuti, per separare la saliva dal tampone di cotone. La saliva così trattata è stata conservata a -70°C.

#### - Test psicometrici

La batteria di test psicometrici ha permesso di valutare i livelli di stress percepito, la qualità del sonno e della vita, sia in condizioni basali che durante la pratica delle tecniche di meditazione.

Nel dettaglio:

1. Valutazione delle funzioni emotive e qualità della vita: umore e ansia di stato e di tratto (Profile of Mood States, Beck Anxiety Inventory e Beck Depression

Inventory), stress (Perceived Stress Scale e Symptom Checklist 90 revised), capacità di gestire difficoltà (Coping Orientation to Problems Experienced); qualità della vita (Quality of Life).

2. Valutazione dei disturbi del sonno: qualità del sonno (Pittsburg Sleep Quality Index, Insomnia Severity Index).

3. Valutazione dei livelli di mindfulness (Mindfulness Attention and Awareness Scale).

### **POSSIBILI RISCHI, INCONVENIENTI E DISAGI:**

Nessun rischio era ragionevolmente prevedibile in relazione alle indagini mediche/psicologiche specifiche previste dalla ricerca.

### **VANTAGGI:**

Lo studio ha permesso una valutazione medico/psicologica di ciascun soggetto partecipante, sia obiettiva che strumentale.

### **APPROFONDIMENTI DIAGNOSTICI:**

Il protocollo di studio prevedeva esplicitamente che qualsiasi problematica di salute riscontrata nel corso degli esami fosse da riferirsi al soggetto interessato al quale sarebbe stato consigliato di rivolgersi al medico curante.

### **COSTI E RISORSE:**

Lo studio è stato finanziato dai fondi per la ricerca del Centro Extreme della Scuola S. Anna di Pisa.

### **TRATTAMENTO DEI DATI PERSONALI:**

Tutte le informazioni raccolte per questa Ricerca sono state trattate nel rispetto della normativa italiana sulla tutela dei dati personali (D.Lgs 196/2003, Decreto legislativo 30 giugno 2003, n. 196, intitolato Codice in materia di protezione dei dati

personali e noto anche come Testo unico sulla privacy, che abroga la precedente Legge n. 675 del 1996, per la Tutela delle persone e di altri soggetti rispetto al trattamento dei dati personali).

Pertanto, i dati personali sono stati trattati con i criteri di massima riservatezza ed utilizzati unicamente ai fini della ricerca stessa e non saranno comunicati a terzi *se non* per finalità di ricerca scientifica *ed* in forma anonima o aggregata.

Il trattamento dei dati è avviato solo con la sottoscrizione del consenso.

## RISULTATI

### DESCRIZIONE DEL CAMPIONE

Gli operatori sanitari che si sono iscritti al corso MBSR sono stati complessivamente 98. Due di questi soggetti non hanno mai iniziato il corso e 10 non lo hanno terminato. La percentuale di “drop-out” durante il corso è stata del 12,2%, abbastanza alta se si considera che tutti i soggetti, al momento dell'iscrizione al corso, erano verosimilmente molto motivati in quanto disposti a pagare. La numerosità dei soggetti partecipanti nei diversi step successivi dello studio è riportata in tabella 1.

Si osserva come, rispetto ai soggetti che hanno completato il ciclo di incontri, meno della metà (tra il 53 e il 58% dei casi, a seconda dei parametri) si sia dimostrato disponibile a fornire dati a supporto della validità/utilità dello studio.

Tab.1 Andamento della numerosità campionaria in relazione alle fasi dello studio				
	Sì	No	Totale	% drop-out
Soggetti partecipanti	98	0	100	
Compilazione CI	96	2	100	
Partecipanti alle sedute	86	12	98	12,2
Raccolta dati anamnestici	40	46	86	53,5 (*)
Esami ematochimici all'ingresso	40	46	86	53,5 (*)
Esami ematochimici all'uscita	36	50	86	58,1 (*)
Questionari psicometrici all'ingresso	40	46	86	53,5 (*)
Questionari psicometrici all'uscita	36	50	86	58,1 (*)
(*) Nella valutazione della % di drop-out, si è fatto riferimento al campione dei soggetti che ha completato le sedute di MBSR				

La distribuzione per sesso, nonché per i dati antropometrici fondamentali di coloro che hanno fornito i dati anamnestici è riportata in tabella 2.

Tab. 2 Principali dati antropometrici, suddivisi per sesso, nel campione esaminato				
Parametro	MASCHI		FEMMINE	
Numero	6	14,0%	34	86,0%
	Media	St. Dev.	Media	St. Dev.
Età (anni)	49,8	12,5	47,8	7,2
Peso (Kg)	76,7	7,4	65,6	16,4
Altezza (cm)	178,2	6,2	161,3	8,1
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	24,2	3	25,4	6,8

La tabella 3 riporta inoltre il titolo di studio degli stessi soggetti, sempre ripartita nei due sessi.

Tab. 3 Titolo di studio nei due sessi				
Titolo	MASCHI		FEMMINE	
	n°	%	n°	%
Laurea	6	100,0	20	58,8
Diploma	0	0,0	14	41,2
Totale	6	100,0	34	100,0

Si osserva come le femmine rappresentino ben l'86% del campione. Si annota inoltre l'alta prevalenza della laurea nei soggetti partecipanti, particolarmente nel sesso maschile essendo laureati tutti i partecipanti.

## RISULTATI DEGLI ESAMI EMATOCHIMICI E DEI TEST PSICOMETRICI

La tabella 4 mostra i risultati degli esami ematochimici, in termini di valor medio e deviazione standard, dei soggetti che hanno effettuato tali misurazioni prima e dopo

Tab. 4 Risultati degli esami ematochimici all'ingresso ed all'uscita dallo studio					
Parametro	gl	PRE	POST	t	p
		(m $\pm$ ds)	(m $\pm$ ds)		
Trigliceridi (mg%) V.N. < 150	35	97,35 $\pm$ 51,56	98,49 $\pm$ 67,38	0,3	0,77
Colesterolo Tot. (mg%) V.N. < 190	35	205,85 $\pm$ 34,26	204,37 $\pm$ 32,66	0,43	0,67
Colesterolo HDL (mg%) V.N. > 40	35	62,35 $\pm$ 13,20	68,63 $\pm$ 13,51	2,61	0,01
Colesterolo LDL (mg%) V.N. < 150	35	124,03 $\pm$ 29,95	113,19 $\pm$ 31,35	2	0,05
Glicemia (mg%) V.N. 60 - 110	35	88,15 $\pm$ 8,17	89,77 $\pm$ 11,73	0,08	0,94
PCR (mg/dl) V.N. 0,01 - 1	35	0,34 $\pm$ 0,56	0,37 $\pm$ 0,65	0,12	0,91
Insulina (micro UI/ml) V.N. 4 - 23	28	3,73 $\pm$ 1,96	4,67 $\pm$ 2,86	2,7	0,01
HOMA index V.N. 0,23 – 2,5	28	0,82 $\pm$ 0,45	0,23 $\pm$ 0,91	1,16	0,17
25 OHD (ng/ml) V.N. 20 - 56	28	27,86 $\pm$ 9,45	20,55 $\pm$ 6,64	6,61	<0,001



il ciclo di MBSR. I valori di tutti i parametri rientrano nel range di normalità sia preliminarmente al corso MBSR sia successivamente ad esso. Interessante è però notare come l'analisi statistica inferenziale, effettuata mediante il test t di Student per dati appaiati, dimostri una significativa variazione di alcuni fattori di rischio cardiovascolari, quali il colesterolo HDL, il colesterolo LDL, l'insulina e il 25 OHD, il cui significato verrà meglio approfondito nei successivi commenti.

Al momento della stesura della presente tesi, l'elaborazione dei risultati dei test psicometrici è in corso. Sono disponibili solamente i dati relativi a 11 soggetti di cui la tabella 5 mostra i risultati statistici, sempre in termini di valor medio e deviazione standard, prima e dopo il ciclo di MBSR. Le eventuali variazioni tra l'ingresso e l'uscita dallo studio sono ancora state valutate mediante il test t di Student per dati appaiati. Le scale di punteggio per l'interpretazione dei risultati dei test psicometrici sono riportate nella nota a piè di pagina.

Degno di osservazione è il fatto che, a livello basale, sia il BDI che il PSS siano lievemente "alterati" rispetto al range di normalità e suggestivi sia di una lieve tendenza alla depressione che di un certo livello di stress. Ancor più significativa appare l'annotazione se si considera il fatto che il valor medio di tutti e 4 i test diminuisce tra l'ingresso e l'uscita dallo studio. In particolare, statisticamente significativa è la diminuzione del valor medio della scala relativa all'ansia e di quella relativa allo stress. Quest'ultimo, a fine ciclo di MBSR, rientra tra l'altro nel range di normalità.

NOTA: Scale di punteggio per i risultati dei test psicometrici:

**BAI:** 0/9 assenza di ansia; 10/18 ansia lieve/moderata; 19/29 ansia moderata/grave; 30/39 ansia grave

**BDI:** < 4 condizioni di benessere; 5/9 depressione minima; 10/18 depressione lieve/moderata; 19/29 depressione moderata/grave; 30/63 depressione grave

**ISI:** 0/7 non clinicamente significativo; 8/14 insonnia minima; 15/21 insonnia moderata/grave; 22/28 insonnia grave

**PSS:** 0/13 non clinicamente significativo; 13/20 stress lieve/moderato; > 20 stress severo

Tab. 5 Risultati dei test psicometrici prima e dopo il ciclo di MBSR

<b>Parametro</b>	<b>Gradi di libertà</b>	<b>PRE (m <math>\pm</math> ds)</b>	<b>POST (m <math>\pm</math> ds)</b>	<b>t</b>	<b>p</b>
BAI	10	7,27 $\pm$ 6,99	4,64 $\pm$ 3,85	2,85	0,02
BDI	10	8,73 $\pm$ 8,87	5,64 $\pm$ 4,11	2,00	0,08
PSS	10	14,45 $\pm$ 6,85	12,00 $\pm$ 7,18	2,92	0,02
ISI	10	7,36 $\pm$ 6,71	6,27 $\pm$ 5,98	1,53	0,16

## COMMENTI E CONCLUSIONI

Lo stress lavoro – correlato è un fenomeno emergente e in costante crescita, colpisce il 22% dei lavoratori degli Stati membri dell'U.E. (2005) e il 41% di quelli italiani. (16).

La valutazione dei fattori di rischio e la conseguente prevenzione dello stress lavoro – correlato sono state introdotte in Italia con il D.Lgs 81/2008 che disciplina in generale la tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro. Premesso questo, si comprende quanto corsi formativi di questo tipo possano avere un impatto positivo sui lavoratori maggiormente esposti al rischio stress quali risultano essere gli operatori sanitari (15).

Sulla base dei dati che è stato possibile analizzare è emerso che:

- la sensibilità al problema dello stress lavoro correlato è piuttosto alta: in breve tempo e sulla base di una pubblicizzazione del corso non sistematica, ben 100 soggetti hanno chiesto di essere arruolati, pur sapendo di dover pagare una cifra non irrisoria di iscrizione;
- l'effetto potenzialmente benefico dei percorsi di MBSR è sicuramente noto, manca però l'effettiva conoscenza e cultura di cosa comporti l'impegno in tali attività; tali corsi infatti richiedono pratica quotidiana e disciplina, questa potrebbe essere una spiegazione plausibile a giustificare i 12 soggetti che, pur iscritti, non hanno iniziato o concluso il corso;
- nell'affrontare lo studio, è forse mancata la consapevolezza, nei partecipanti, dell'importanza scientifica che i risultati avrebbero potuto fornire: in tal senso paiono indirizzare quel 53%-57% dei soggetti che, pur completando il percorso, non si sono poi presentati per fornirne i dati necessari alla validazione scientifica.

Nell'idea, pertanto, di impostare studi analoghi in futuro, visti anche i significativi risultati sopra riportati, pare utile mettere in guardia i ricercatori su tali criticità,

raccomandando un follow-up attento e bene organizzato e lo sviluppo di strategie motivazionali (ad esempio, eventuali “cauzioni” a tutela di inadempienze);

- mentre per la bassa adesione alle valutazioni ematochimiche può aver inciso la (sia pur minima) invasività legata alla necessità di effettuare un prelievo di sangue, la bassa percentuale di soggetti che hanno completato i test psicometrici potrebbe infine essere spia di una ulteriore difficoltà, da parte dei partecipanti, a compilare gli items delle relative scale. Trattandosi infatti di dati fortemente “sensibili” sul piano semantico, in quanto indagano nell’ambito di dimensioni psicologiche e psico-dinamiche della personalità, è possibile che i partecipanti, trovandosi tra colleghi di lavoro, possano aver avuto remore e si siano peritati a compilarli.

Passando ad esaminare poi il campione nelle dimensioni antropometriche e relativamente al livello di cultura vi è da osservare:

- l’altissima percentuale di partecipazione femminile già riportata precedentemente. L’annotazione acquista ancor più significato se si paragona la distribuzione dei sessi nel campione in studio con quella di altre popolazioni di lavoratori equiparabili per mansioni. Ebbene, la tabella 6 confronta le distribuzioni % dei sessi del campione con quella dei lavoratori dell’SSN: il dato non necessita ulteriori commenti essendo la differenza altamente significativa (test chi-quadro:  $P < 0.001$ ). Ciò avvalorava l’idea di una sensibilità genere-specifica verso alcune tipologie di attività formative quali quella sperimentata nel presente studio.

TABELLA 6

	<b>Maschi</b>	<b>Femmine</b>	<b>Totale</b>
Campione esaminato	14%	86%	100
Tot. lavoratori in Sanità	37%	63%	100

Fonte: Ministero della Sanità. Indagine: “Il fenomeno della femminilizzazione della Sanità in Italia”. Anno di rilevazione: 2009.

- il buon livello culturale dei soggetti già evidenziato acquista un significato ancor maggiore se si confronta tale dato con la prevalenza della laurea nella popolazione generale (tabella 7), significativamente più bassa (test chi-quadro:  $P < 0.0001$ ). Ciò, di nuovo, conferma l'idea che, per avvantaggiarsi di percorsi formativi di tal genere, occorra una certa sensibilità culturale.

TABELLA 7

	<b>Laurea</b>	<b>Altro Titolo</b>	<b>Totale</b>
Campione	69	31	100
Tot. popolazione	15	85	100

Fonte: OCSE. Anno di rilevazione: 2013

- il ciclo di MBSR ha indotto, nel campione studiato, modificazioni positive in tutti gli indicatori psicometrici che, in alcuni casi, sono risultate anche significative (ansia e stress). Da tenere infatti presente che i dati presentati si riferiscono all'analisi di soli 11 questionari;
- i dati disponibili consentono di confermare che la MBSR può ridurre lo stress lavoro-correlato. Tuttavia, un parametro come la differenza della pressione arteriosa tra inizio e fine turno, indice potenziale di stress lavoro – correlato, non è, al momento dell'elaborazione della presente tesi, ancora disponibile per l'analisi;
- per gli esami ematochimici, appaiono degni di nota i cambiamenti osservati nei valori di colesterolo LDL (significativamente ridotto) e di HDL (significativamente aumentato), indicanti il miglioramento del rapporto tra lipoproteine pro-aterogene (colesterolo LDL) e anti-aterogene (colesterolo HDL);
- alcuni dubbi interpretativi sorgono nell'analizzare i risultati sulla variazione dell'insulinemia, il cui aumento, peraltro significativo, potrebbe indicare una

riduzione della sensibilità all'insulina dei tessuti periferici e, pertanto, essere indicatore di un potenziale incremento del rischio diabetogeno. Tale ipotesi, (che rappresenterebbe un dato di significato contrastante, in quanto la ridotta sensibilità all'insulina è un fattore di rischio per diabete e per malattie cardiovascolari), non è stata peraltro confermata dalla test specifico di sensibilità insulinica (HOMA), che non ha mostrato modificazioni significative dopo il percorso di MBSR;

- Rimane da interpretare la diminuzione, anch'essa significativa, del 25-OHD sierica. Teoricamente il dosaggio del 25-OHD stima lo stato di replezione vitaminica D dell'organismo. Recentemente, il ruolo della Vitamina D è stato fortemente rivisitato e alcuni studi fanno supporre che vi sia una correlazione inversa tra livelli di Vitamina D e rischio cardiovascolare (40). Non solo, alti livelli di Vitamina D pare che abbiano un effetto protettivo nei confronti della Depressione (14).

Pertanto, come detto, il significato dell'abbassamento dei livelli del 25-OHD dovrebbe essere non solo confermato da altri studi, ma anche meglio interpretato. Peraltro non va dimenticato in questo contesto che, per quanto lo studio sia stato attento alle potenziali variazioni circadiane nei dosaggi dei microelementi, non è stato possibile, per ovvi motivi, controllare il fattore stagionalità. Si sa infatti, ed è nozione comune, che l'esposizione ai raggi solari favorisce la produzione endogena di 25-OHD.

In conclusione, affrontare lo stress lavoro – correlato è fondamentale; i risultati della presente tesi indicano che la pratica della mindfulness può avere un impatto positivo sullo stress, sull'ansia e sugli indicatori di rischio cardiovascolare. Inoltre, tale pratica può essere efficace per sviluppare abitudini e modelli di vita sempre più sani e centrati sul benessere.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brand S, Holsboer-Trachsler E, Naranjo JR, Schmidt S. Influence of mindfulness practice on cortisol and sleep in long-term and short-term meditators. *Neuropsychobiology*. 2012;65(3):109-18
2. Burgos I, Richter L, Klein T, Fiebich B, Feige B, Lieb K, Voderholzer U, Riemann D. Increased nocturnal interleukin-6 excretion in patients with primary insomnia: a pilot study. *Brain Behav Immun*. 2006 May;20(3):246-53
3. Buyukhatipoglu H, Kirhan I, Vural M, Taskin A, Sezen Y, Dag OF, Turan MN, Aksoy N. Oxidative stress increased in healthcare workers working 24-hour on-call shifts. *Am J Med Sci*. 2010 Dec;340(6):462-7
4. Cannon WB. *Bodily Changes in Pain, Fear, Hunger and Rage*, 2nd ed, repr of 1929 ed, Washington, McGrath, 1970
5. Chiesa A, Serretti A. Mindfulness-based stress reduction for stress management in healthy people: a review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. 2009 May;15(5):593-600
6. Cooper MJ, Aygen MM. A relaxation technique in the management of hypercholesterolemia. *J Human Stress*. 1979 Dec;5(4):24-7
7. De Kloet R, Wallach G, McEwen BS. Differences in corticosterone and dexamethasone binding to rat brain and pituitary. *Endocrinology*. 1975 Mar;96(3):598-609
8. Dochi M, Suwazono Y, Sakata K, Okubo Y, Oishi M, Tanaka K, Kobayashi E, Nogawa K. Shift work is a risk factor for increased total cholesterol level: a 14-year prospective cohort study in 6886 male workers. *Occup Environ Med*. 2009 Sep;66(9):592-7
9. Duman RS, Malberg J, Nakagawa S, D'Sa C. Neuronal plasticity and survival in mood disorders. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 15;48(8):732-9
10. Franchi D. Valutazione integrata del rischio cardiovascolare,: *Ther Clin Risk Manag*. 2011;7:59-68
11. Frasca P. Il rischio stress lavoro-correlato.  
<http://www.2001agsoc.it/materiale/mediateca/diastress.pdf>
12. Guzman-Marin R, Bashir T, Suntsova N, Szymusiak R, McGinty D. Hippocampal neurogenesis is reduced by sleep fragmentation in the adult rat. *Neuroscience*. 2007 Aug 10;148(1):325-33

13. Haack M, Sanchez E, Mullington JM. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007 Sep;30(9):1145-52
14. Hoang MT, Defina LF, Willis BL, Leonard DS, Weiner MF, Brown ES. Association between low serum 25-hydroxyvitamin D and depression in a large sample of healthy adults: the Cooper Center longitudinal study. *Mayo Clin Proc*. 2011 Nov;86(11):1050-5
15. <http://www.lavoroesalute.org/politiche-sanitarie/47-sanitarie/161-stress-lavorativo-nei-lavoratori-della-sanita.html>
16. <http://www.lavoroesalute.org/patologie/80-stress-lavoro-correlato/164-lavoro-stress-per-40-milioni-di-lavoratori-europei.html>
17. Irwin MR, Wang M, Campomayor CO, Collado-Hidalgo A, Cole S. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1756-62
18. Joels M, Karst H, Krugers HJ, Lucassen PJ. Chronic stress: implications for neuronal morphology, function and neurogenesis. *Front Neuroendocrinol*. 2007 Aug-Sep;28(2-3):72-96
19. Kabat-Zinn J. Mindfulness-based interventions in context: Past, present, and future. *Am Psychol Assoc* 2003;D12:144-56.
20. Kabat-Zinn J, *Vivere Momento per Momento*, ed. Corbaccio, 2005
21. Magarinos AM, McEwen BS. Stress-induced atrophy of apical dendrites of hippocampal CA3c neurons: involvement of glucocorticoid secretion and excitatory amino acid receptors. *Neuroscience*. 1995 Nov;69(1):89-98
22. Matthews DR, Hosker JP. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985;28:412-9
23. McEwen BS, Stellar E. Stress and the individual. Mechanisms leading to disease. *Arch Intern Med*. 1993 Sep 27;153(18):2093-101
24. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 May 1;840:33-44
25. McEwen BS. Mood disorders and allostatic load. *Biol Psychiatry*. 2003 Aug 1;54(3):200-7
26. McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators: central role of the brain. *Dialogues Clin Neurosci*. 2006;8(4):367-81
27. Meerlo P, Sgoifo A, Suchecki D. Restricted and disrupted sleep: effects on autonomic function, neuroendocrine stress systems and stress responsivity. *Sleep. Med Rev*. 2008 Jun;12(3):197-210
28. Mirescu C, Gould E. Stress and adult neurogenesis. *Hippocampus*. 2006;16(3):233-8



29. Mueller AD, Pollock MS, Lieblich SE, Epp JR, Galea LA, Mistlberger RE. Sleep deprivation can inhibit adult hippocampal neurogenesis independent of adrenal stress hormones. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008 May;294(5):R1693-703
30. Nidich SI, Rainforth MV, Haaga DA, Hagelin J, Salerno JW, Travis F, Tanner M, Gaylord-King C, Grosswald S, Schneider RH. A randomized controlled trial on effects of the Transcendental Meditation program on blood pressure, psychological distress, and coping in young adults. *Am J Hypertens*. 2009 Dec;22(12):1326-31
31. Parswani MJ, Sharma MP, Iyengar S. Mindfulness-based stress reduction program in coronary heart disease: A randomized control trial. *Int J Yoga*. 2013 Jul;6(2):111-7
32. Roman V, Walstra I, Luiten PG, Meerlo P. Too little sleep gradually desensitizes the serotonin 1A receptor system. *Sleep*. 2005 Dec;28(12):1505-10
33. Schneider RH, Nidich SI, Salerno JW, Sharma HM, Robinson CE, Nidich RJ, Alexander CN. Lower lipid peroxide levels in practitioners of the Transcendental Meditation program. *Psychosom Med*. 1998 Jan-Feb;60(1):38-41
34. Selye H. Forty years of stress research: principal remaining problems and misconceptions. *Can Med Assoc J*. 1976 Jul 3;115(1):53-6
35. Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ*. 2008; 337: a1344
36. Spieker LE, H<sup>o</sup>rlmann D, Ruschitzka F, Corti R, Enseleit F, Shaw S, Hayoz D, Deanfield JE, L<sup>o</sup>schner TF, Noll G. Mental stress induces prolonged endothelial dysfunction via endothelin-A receptors. *Circulation*. 2002 Jun 18;105(24):2817-20
37. Sterling, P., & Eyer, J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. U: Fisher S, Reason JT, ur. *Handbook of Life Stress. Cognition, and Health*. 1988; Chichester: Wiley, 750
38. Vaidya VA, Duman RS. Depression--emerging insights from neurobiology. *Br Med Bull*. 2001;57:61-79
39. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Alexopoulos N, Ioakeimidis N, Siasos G, Stefanadis C. Acute mental stress has a prolonged unfavorable effect on arterial stiffness and wave reflections. *Psychosom Med*. 2006 Mar-Apr;68(2):231-7
40. Wang L, et al. "Circulating 25-Hydroxy-Vitamin D and Risk of Cardiovascular Disease: A Meta-Analysis of Prospective Studies". *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012 Nov 13.
41. Zamarra JW, Schneider RH, Besseghini I, Robinson DK, Salerno JW. Usefulness of the transcendental meditation program in the treatment of

patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 1996 Apr 15;77(10):867-70